



TITLE:

腎癌分子標的治療の副作用対策 : 新規薬剤の有害事象プロファイル

AUTHOR(S):

野澤, 昌弘; 植村, 天受

CITATION:

野澤, 昌弘 ...[et al]. 腎癌分子標的治療の副作用対策 : 新規薬剤の有害事象プロファイル. 泌尿器科紀要 2012, 58(11): 655-657

ISSUE DATE:

2012-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/166339>

RIGHT:

許諾条件により本文は2013-12-01に公開

腎癌分子標的治療の副作用対策

—新規薬剤の有害事象プロファイル—

野澤 昌弘, 植村 天受

近畿大学医学部泌尿器科学教室

ADVERSE EVENT PROFILE OF NEW TARGETED AGENTS FOR RENAL CELL CARCINOMA

Masahiro NOZAWA and Hirotugu UEMURA

The Department of Urology, Kinki University Faculty of Medicine

Targeted therapy has survival benefit for patients with advanced renal cell carcinoma. However, intolerability often causes discontinuation of treatment. Therefore management of adverse events and maintenance of treatment duration as long as possible are absolutely essential for patient care. Hypertension is a common adverse event of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitors. General symptoms such as fatigue or asthenia and gastrointestinal disorders including diarrhea, nausea, and anorexia are also frequently produced by VEGFR inhibitors as well as other targeted agents under development. Development of a new drug which does not cause any severe adverse event may be an ultimate strategy against adverse events of current targeted agents. Here we review the adverse-event profiles of targeted therapies being developed, including axitinib, tivozanib, dovitinib, AS1411, vorinostat, AMG386, BMS-936558, carfilzomib, IMA901, and AGS-003, for renal cell carcinoma.

(Hinyokika Kyo 58 : 655-657, 2012)

Key words: Adverse event, Immunotherapy, Renal cell carcinoma, Targeted therapy, Tyrosine-kinase inhibitor

緒 言

腎細胞癌に対する分子標的薬の登場により、患者によってはサイトカイン時代にはあまり期待できなかったような腫瘍縮小効果や無増悪生存期間の延長を獲得できるようになった。しかし、既存の分子標的薬のみでは転移性腎細胞癌の患者に完全寛解をもたらすことはほとんど期待できず、最終的には薬剤抵抗性となる。また、各薬剤に共通の、および独特の副作用が存在し、減量・休薬が必要になることも多く、不忍容のために投与中止となることも少なくない。したがって、副作用対策が重要であることはいまでもなく、副作用をいかに上手にコントロールしながら薬剤の有効性を持続させられるかという点がわれわれ臨床医にとって非常に大切なスキルといえる。

こうしたなか、新規薬剤の開発も盛んに行われている (Table 1)。新規薬剤に求められるのは、既存の薬剤と比べて同等以上の抗腫瘍効果とより少なく軽い副作用である。本稿では、現在開発中の薬剤の臨床試験における有害事象の傾向について概説する。

新規の VEGF 受容体阻害薬

腎細胞癌に対してこれまでのところ最も成功を収めている標的は VEGF 経路であり、新規薬剤の標的と

Table 1. Agents being developed for advanced renal cell carcinoma

Target	Drug	Status
VEGFR	Pazopanib	Approved in EU and US
	Axitinib	Approved in Japan, Switzerland, and US
	Tivozanib	Ph III ongoing
	Dovitinib	Ph III ongoing
	Linifanib	Ph II ongoing
AKT	MK-2206	Ph II ongoing
Nucleolin	AS1411	Ph II ongoing
Histone deacetylase	Vorinostat	Ph II ongoing
Tie2	AMG386	Ph II ongoing
PD-1	BMS-936558	Ph II ongoing
Proteasome	Carfilzomib	Ph Ib/II ongoing
Tubulin	BNC105P	Ph I/II ongoing
Vaccine	IMA901	Ph III ongoing
	AGS-003	Ph II ongoing
	MGN1601	Ph I/II ongoing

しても、やはり VEGF 経路とくに VEGF 受容体阻害薬が最も開発が盛んといえる (Table 1)。このなかには第二世代 VEGF 受容体阻害薬ともいえるべき有望な薬剤がいくつか含まれている。第二世代の特長は VEGF 受容体に対する選択性を高めることによって、

腫瘍に対する制御効果を維持しつつ、off-target effect による副作用の発現を減少できることにある。

Pazopanib

Pazopanib は VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , PDGFR- β , および c-kit に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) である。欧米ではすでに進行性腎細胞癌に対して適応が承認されている。その根拠となった、海外におけるプラセボ対照第Ⅲ相臨床試験において、グレード3以上の有害事象は多いものから高血圧 (4%), 下痢 (3%), 無力症 (3%) であった。グレード3以上の血液検査値異常は ALT 上昇 (12%), AST 上昇 (7%), 低 Na 血症 (5%) の順であった¹⁾。グレード3以上の血小板減少および好中球減少はともに1%のみであった。Pazopanib に期待される特長は、スニチニブと同等の有効性を保持しつつ、有害事象に関してはスニチニブでしばしば休薬理由となる疲労や血液毒性が比較的少ないという点であろう。

Axitinib

Axitinib も pazopanib と同様の分子を標的とするが、相対的に VEGFR-1, VEGFR-2, および VEGFR-3 に対する選択性が高く、臨床的効果は VEGFR 阻害作用によるものと考えられる。標的分子が絞込まれていることから有害事象が限定的であることが期待される。セカンドライン・セッティングでソラフェニブを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (AXIS 試験) でのグレード3以上の有害事象は多いものから高血圧 (16%), 下痢 (11%), 疲労 (11%), 手足症候群 (5%) であった。グレード3以上の血液検査値異常はリパーゼ上昇 (5%), リンパ球減少 (3%), 低リン血症 (2%) であった²⁾。グレード3以上の好中球減少は1%のみに見られ、血小板減少および貧血の頻度は1%未満であった。

Tivozanib

Tivozanib は VEGFR-1, VEGFR-2, および VEGFR-3 に対して非常に選択的に阻害作用を示す。第Ⅱ相無作為化中止臨床試験における有害事象は多いものから、高血圧 (45%), 発生困難 (22%), 下痢 (12%), 無力症 (10%) であった³⁾。グレード3の有害事象では高血圧が11%にみられ、無力症 (3%), 下痢 (2%) であった。グレード3以上の血液検査値異常は多いものから、 γ -GTP 上昇 (17%), 尿酸上昇 (7%), リンパ球減少 (6%), カリウム低下 (6%) であった。ただし、これらの中には途中からプラセボに割り付けられた患者群も含まれている。

Dovitinib

Dovitinib の特徴は VEGFR や PDGFR など以外に線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) を阻害する点である。VEGFR 阻害薬および/あるいは mTOR 阻害薬による治療歴のある腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相

臨床試験において頻度の高かった有害事象は、嘔気 (73%, グレード3は9%), 下痢 (64%, 同9%), 嘔吐 (56%, 同5%), 食欲不振 (48%, 同7%), 無力症 (36%, 同12%), 疲労 (36%, 同10%) であった⁴⁾。

VEGF 受容体以外の分子を 標的とする開発中の薬剤

AS1411

AS1411 はヌクレオリンを標的とする DNA アプタマーである。DNA アプタマーとは、特定の立体構造を形成することによって標的分子に対して特異的かつ高親和的に結合することができる低分子量核酸分子のことである。ヌクレオリンは通常、核小体のなかに存在する。腎癌細胞や他の癌細胞では過剰発現や細胞膜への局在がみられることがわかっている。ヌクレオリンは bcl-2 mRNA の 3' 非翻訳領域にある A+U を豊富に含む不安定エレメントに結合し、bcl-2 mRNA を分解から保護する。これにより bcl-2 mRNA は安定化し、腫瘍細胞において bcl-2 タンパクの過剰発現が起こり、アポトーシス回避につながっていると考えられる。AS1411 はヌクレオリンの働きを阻害することによって腫瘍細胞にアポトーシスを誘導することが期待される。TKI 不応性の転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験における有害事象では、グレード4以上は認められなかった⁵⁾。グレード3以下の有害事象として便秘が39%, 疲労が29%の患者に認められた。それ以外の有害事象は10%以下であった。

Vorinostat

Vorinostat はヒストン脱アセチル化酵素阻害薬であり、再発性皮膚T細胞リンパ腫に対して米国 FDA からすでに承認を受けている。イソトレチノイン (13-シスレチノイン酸) との併用に関する第Ⅰ相臨床試験においては、グレード3の有害事象としてはうつのみが認められた⁶⁾。グレード2以下の有害事象としては疲労、嘔気、下痢、食欲不振が認められた。

AMG386

AMG386 の標的分子はアンジオポエチン受容体チロシンキナーゼである。AMG386 はその構造から peptibody と呼ばれる。すなわち、アンジオポエチン・アンタゴニスト・ペプチドと抗体の Fc 部分の融合タンパクであり、Fc を fusion させることで peptide の問題点である尿排泄およびプロテアーゼによる分解から来る血中動態の不安定さを克服した薬剤である。ソラフェニブとの併用に関する比較二重盲検第Ⅱ相臨床試験の結果、併用による新たな有害事象は認められなかった⁷⁾。

BMS-936558 (MDX-1106/ONO-4538)

BMS-936558 (MDX-1106/ONO-4538) は PD-1 に対

する完全ヒトモノクローナル抗体である。PD-1 は、活性化 T 細胞の膜表面に発現する抑制性受容体であり、抗原提示細胞および癌細胞上のリガンド (PD-L1, PD-L2) と結合することにより T 細胞活性を抑制する。BMS-936558 (MDX-1106/ONO-4538) は PD-1 阻害作用により T 細胞活性化を惹起することから免疫療法として捉えることもでき、いわば分子標的免疫療法といえる。10 mg/kg までの用量増量の第 I 相臨床試験では最大耐用量には到達しなかった⁸⁾。グレード 3 以上の有害事象としては疲労および下痢がそれぞれ 0.8% の患者に認められた。全グレードでは、疲労が 21%、皮疹が 12%、掻痒が 11%、下痢が 10% の順で多かった。

Carfilzomib

Carfilzomib はプロテアソーム阻害薬である。第一世代プロテアソーム阻害薬とされるボルテゾミブに対して第二世代と呼ばれる。これはボルテゾミブが可逆的であるのに対して非可逆的であるからである。現在、多発性骨髄腫やマンツル細胞リンパ腫に対してすでに FDA から承認されている。第 Ib/II 相臨床試験における有害事象は疲労、頭痛、下痢、嘔気、便秘であった⁹⁾。血液毒性や肝機能障害は報告されなかった。

新規の免疫療法

IMA901

IMA901 は HLA クラス I 結合ペプチドを 9 つ、クラス II 結合ペプチドを 1 つ含む癌ワクチンである。サイトカインあるいは TKI 不応性の腎臓明細胞癌患者を対象とした第 II 相臨床試験では、皮内注射部位の局所反応を認めたものの、重篤な有害事象は認められなかった¹⁰⁾。

AGS-003

AGS-003 は患者自身の腫瘍および合成 CD40 リガンド RNA でエレクトロポレーションした単球由来の成熟樹状細胞から作られる自家免疫療法である。未治療の腎臓明細胞癌患者を対象としたスニチニブとの併用に関する第 II 相臨床試験においてはグレード 3 以上の有害事象は認められなかった¹¹⁾。

結 語

VEGF 受容体阻害薬の共通の副作用として高血圧が挙げられる。疲労、無力症などの全身症状や下痢、嘔気、食欲不振などの消化器症状は VEGF 受容体阻害薬に限らず、他の開発中の薬剤にも共通に認められる。また、標的分子の種類が少ないからといって必ずしも副作用の種類や程度が少ないあるいは軽いとは限らないようである。したがって、今後も高血圧、疲

労、消化器症状への対策は引き続き必要となろう。重篤な副作用を来さない新規薬剤の開発が究極の副作用対策と言えるかもしれない。

文 献

- 1) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* **28**: 1061-1068, 2010
- 2) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* **378**: 1931-1939, 2011
- 3) Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al.: Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **30**: 1678-1685, 2012
- 4) Angevin E, Grünwald V, Ravaud A, et al.: A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* **29**: 4551, 2011
- 5) Rosenberg JE, Drabkin HA, Lara Jr P, et al.: A phase II, single-arm study of AS1411 in metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* **28**: 15s: 4590, 2010
- 6) Nanus DM, Tagawa ST, Dutcher JP, et al.: NCI 6896: a phase I trial of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) and 13-cis retinoic acid in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* **29**: 349, 2011
- 7) Rini BI, Szczylik C, Tannir NM, et al.: AMG 386 in combination with sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (mRCC): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *J Clin Oncol* **29**: 309, 2011
- 8) Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al.: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* **28**: 3167-3175, 2010
- 9) Rosen PJ, Gordon M, Lee PN, et al.: Phase II results of study PX-171-007: a phase Ib/II study of carfilzomib (CFZ), a selective proteasome inhibitor, in patients with selected advanced metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* **27**: 3515, 2009
- 10) Reinhardt C, Zdrojowy R, Szczylik C, et al.: Results of a randomized phase II study investigating multi-peptide vaccination with IMA901 in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* **28**: 4529, 2010
- 11) Figlin RA, Amin A, Dudek A, et al.: Phase II study combining personalized dendritic cell (DC)-based therapy, AGS-003, with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* **30**: 348, 2012

(Received on June 26, 2012)

(Accepted on July 20, 2012)